

**PRODUCTION OF BENZOQUINONE-BASED DERIVATIVE**

**Patent number:** JP8239340  
**Publication date:** 1996-09-17  
**Inventor:** ARAKAWA MORIMASA  
**Applicant:** NARD INSTITUTE LTD  
**Classification:**  
- **international:** C07C46/00; C07C46/00; (IPC1-7): A61K31/12;  
C07C50/28; C07C46/00  
- **european:** C07C46/00  
**Application number:** JP19950043281 19950302  
**Priority number(s):** JP19950043281 19950302

**Report a data error here**

**Abstract of JP8239340**

**PURPOSE:** To efficiently obtain a compound with a reagent without causing problems in environmental sanitation by reacting benzoquinones with an aliphatic carboxylic acid in the form of a silver salt.

**CONSTITUTION:** Benzoquinones of formula I (either of R<1> and R<2> is an alkoxy and the other is an alkyl or an alkoxy; R<3> is an alkyl or an alkoxy) are reacted with an aliphatic carboxylic acid of the formula, R<4> -A-COOH (R<4> is H, hydroxy, a halogen or an alkoxy; A is an alkylene) in the form of a silver salt in the presence of an oxidizing agent (e.g. a peroxodisulfate) in an aqueous solvent (e.g. acetonitrile-water) at 60-80 deg.C for 30min to 2hr to afford a benzoquinone- based derivative of formula II. The compound of formula II is useful as a therapeutic agent for improving hypobulia, emotional disorder, allophasia, etc., caused by cerebrovascular disorders such as sequelae after either cerebral infarction or cerebral hemorrhage or cerebral arteriosclerosis.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-239340

(43)公開日 平成8年(1996)9月17日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 50/28 46/00		9049-4H	C 07 C 50/28 46/00	
// A 61 K 31/12	AAM		A 61 K 31/12	AAM

審査請求 有 請求項の数4 OL (全5頁)

(21)出願番号 特願平7-43281

(22)出願日 平成7年(1995)3月2日

(71)出願人 000134637

株式会社ナード研究所

兵庫県尼崎市西長洲町2丁目6番1号

(72)発明者 荒川 守正

芦屋市東山町9番3号

(74)代理人 弁理士 植木 久一

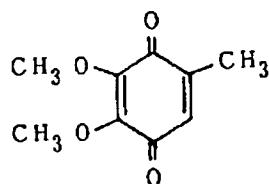
(54)【発明の名称】ベンゾキノン系誘導体の製造法

(57)【要約】

【構成】一般式

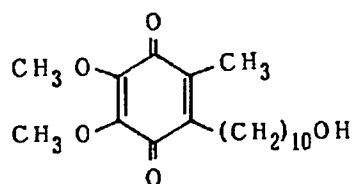
【化1】

【効果】目的物質を、環境衛生上の問題を生じない試薬を用いて効率良く製造する。



で代表されるベンゾキノン類に、HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-COOHで代表される脂肪族カルボン酸を銀塩の形で反応させ、

【化2】

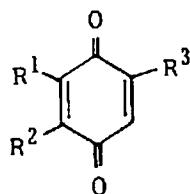


で代表されるベンゾキノン系誘導体を製造する。

## 【特許請求の範囲】

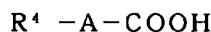
## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



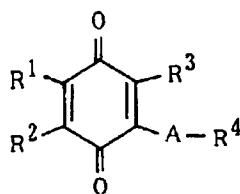
(A)

\*



(式中  $R^4$  は水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子もしくはアルコキシ基を意味し、Aは直鎖状もしくは分岐状アルキレン基を意味する) で示される脂肪族カルボン酸を銀塩の形態で反応させることにより、一般式

## 【化2】



(B)

20

(式中  $R^1$  ,  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $R^4$  及びAは前と同じ意味) で示されるベンゾキノン系誘導体を得ることを特徴とするベンゾキノン系誘導体の製造法。

【請求項2】 脂肪族カルボン酸(B)の銀塩は、反応を  $A g NO_3$  の存在下に行うことによって形成する請求項1に記載のベンゾキノン系誘導体の製造法。

【請求項3】 水系溶剤として、アセトニトリルの水溶液を用いる請求項1または2に記載のベンゾキノン系誘導体の製造法。

【請求項4】 酸化剤として、ペルオクソ2硫酸塩を用いる請求項1～3のいずれかに記載のベンゾキノン系誘導体の製造法。

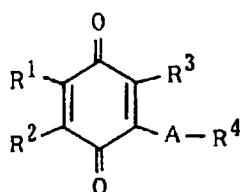
## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は医薬として有用な一般式

## 【0002】

## 【化3】



(C)

【0003】 (式中  $R^1$  ,  $R^2$  は少なくとも一方がアルコキシ基であると共に他方がアルキル基もしくはアルコキシ基を、  $R^3$  はアルキル基もしくはアルコキシ基を、  $R^4$  は水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子もしくはアルコキシ基を、Aは直鎖状もしくは分岐状アルキレン基を夫々意味する) で示されるベンゾキノン系誘導体

\* (式中  $R^1$  ,  $R^2$  は少なくとも一方がアルコキシ基であると共に他方がアルキル基もしくはアルコキシ基を意味し、  $R^3$  はアルキル基もしくはアルコキシ基を意味する) で示されるベンゾキノン類に、水系溶剤中、酸化剤の存在下に、一般式



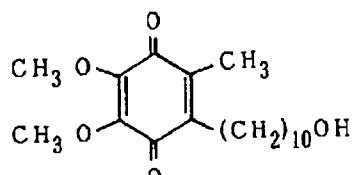
を、安全な試薬を用いて且つ収率良く製造することができる方法に関するものである。

## 【0004】

【従来の技術】 ベンゾキノン系誘導体(C)のうち、例えば、化学式

## 【0005】

## 【化4】



(D)

【0006】 で示される化合物は、一般名「イデベノン」と称され、脳エネルギー代謝に対する作用を有するところから、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症等の脳血管系障害に伴う意欲低下、情緒障害、言語障害等を改善する治療薬として広く利用されている。

【0007】 本化合物(D)は、その有用性に鑑み、種々の製造方法が検討されている。代表的な方法としては、例えば特開昭51-128932, 同57-131735, 同59-39855, 同64-25741, 同64-70429等を挙げることができる。しかしながらこれらの方法では、工程が長いとか、使用試薬に環境衛生上の問題があるとか、或は収率が低いとかといった問題がある為、これらの問題を伴わない優れた製造方法の提供が望まれている。

## 【0008】

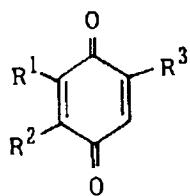
【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記事情に着目してなされたものであって、用いる試薬が環境衛生上の問題を生じず、且つ経済的にも工程が短く且つ好収率にベンゾキノン系誘導体を製造することのできる新規な方法を提供しようとするものである。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】 本発明は、一般式

## 【0010】

## 【化5】



(A)

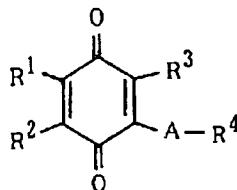
\*



(式中  $R^4$ ,  $A$  は前と同じ意味) で示される脂肪族カルボン酸を銀塩の形態で反応させることにより、一般式

【0012】

【化6】



(C)

【0013】(式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  及び  $A$  は前と同じ意味) で示されるベンゾキノン系誘導体を製造する様に構成したことを要点とするものである。

【0014】

【発明の構成の説明】本発明の製造方法において使用される原料物質 (A) は公知の物質を含み、例えば  $R^1$ ,  $R^2 = -OCH_3$ ,  $R^3 = -CH_3$  の化合物は、例えば *Re act. Kinet. Catal. Lett.* (1991) 44(1) p209 ~ 213 に記載の方法によって製造される。その他の化合物もこの記載方法に準じて製造すれば良い。

【0015】本発明の一般式 (A) ~ (C) において用いられている記号  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  及び  $A$  によって示されるものを説明すれば下記の通りである。  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  で示される基がアルキル基である場合のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、イソブチル、第2級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等の直鎖状もしくは分岐状アルキル基が例示される。これらのうち特に好ましいのは炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル基である。次に  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  で示される基がアルコキシ基である場合のアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブトキシ、第2級ブチルオキシ、イソブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の直鎖状もしくは分岐状アルキルオキシ基が例示される。これらのうち特に好ましいのは炭素数 1 ~ 6 の低級アルコキシ基である。

【0016】 $R^4$  で示されるハロゲンは塩素、臭素、弗素、沃素であり、また  $R^4$  で示されるアルコキシ基としては、先に  $R^1$  ~  $R^3$  のアルコキシ基として例示したものと再掲することができる。

【0017】 $A$  で示されるアルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン、メチルベン

\* 【0011】(式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  は前と同じ意味) で示されるベンゾキノン類に、水系溶剤中、酸化剤の存在下に、一般式

(B)

タメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ドデカメチレン、トリデカメチレン等の直鎖状もしくは分岐状の 2 倍の炭化水素残基が挙げられ、特に好ましいのは炭素数 7 ~ 13 程度の直鎖状アルキレン基が示される。

【0018】水系溶剤としては親水性有機溶媒と水の混液を用いるのが一般的であり、アセトニトリル、低級アルコール、アセトン、エチルセロソルブ等と水を、通常は 5 / 1 ~ 1 / 5 の比率で混合して使用する。中でも好ましい組合せはアセトニトリルとの水の混液である。

【0019】本発明に用いる酸化剤は特に限定されないが、代表例としてはペルオクソ 2 硫酸アンモニウム、ペルオクソ 2 硫酸ナトリウム、ペルオクソ 2 硫酸カリウム等のペルオクソ 2 硫酸塩等を挙げることができる。中でも特に好適な酸化剤はペルオクソ 2 硫酸アンモニウム塩である。

【0020】次に使用試薬や溶媒等の量について説明する。水系溶媒は原料物質 (A) に対して、通常 3 ~ 20 倍 (重量比) 程度用いるが、特に好ましくは 10 倍である。原料物質 (A) に対する脂肪族カルボン酸 (B) の使用量は、モル比にして 1.0 ~ 1.3 倍の範囲から適宜設定すれば良い。この時脂肪族カルボン酸 (B) は銀塩の形態で反応させるが、予め銀塩として調製したものを反応系に加えるか、脂肪族カルボン酸 (B) を遊離酸の形態で加えると共に、別途水溶性の無機銀塩、例えば硝酸銀等を同時添加して反応系中で脂肪族カルボン酸 (B) の銀塩を形成する様にしてもよい。後者の場合における水溶性無機銀塩の添加量は、脂肪族カルボン酸 (B) に対してモル比で 1.0 ~ 1.2 程度とする。

【0021】酸化剤の使用量は原料物質 (A) に対してモル比で 2 ~ 3 倍とすることが推奨される。また使用する水系溶剤中の水より少量であることが望まれ、換言すれば、水の使用量は酸化剤に対して重量比で 1.2 ~ 2.0 倍、好ましくは約 1.5 倍とすることが推奨される。

【0022】反応温度は穏やかな加温～加熱程度とするのが好ましく、特に使用する水系溶剤の沸点以下の温度とする。従って例えばアセトニトリルと水の混液を用いる時は 80°C 以下とする。特に好ましくは 60 ~ 80°C である。反応時間は全く制限されないが、通常は 30 分 ~ 2 時間で全反応が終了する。

【0023】

【発明の効果】本発明は上記の様に構成されているの

で、原料物質(A)から一気に目的物質(C)を製造することができ、しかも後記実施例で示す様な好収率で反応が進行し、且つ反応条件は穏やかであり、経済上頗る有利な方法である。更に使用試薬が無機銀塩である為環境衛生上の問題も全く生じない。

## 【0024】

## 【実施例】

実施例1

2, 3-ジメトキシ-5-メチル-1, 4-ベンゾキノン(1. 82 g : 0. 01 モル)を、アセトニトリル(10 g)／水(10 g)の混液に溶解し、11-ヒドロキシウンデカン酸(2. 22 g : 0. 011 モル)と硝酸銀(1. 70 g : 0. 01 モル)を加え反応混合物を75℃の湯浴上で攪拌下に加熱した。一方ペルオクソ2硫酸アンモニウム(4. 56 g : 0. 02 モル)を水(5 g)に溶解(一部未溶解)しておき、その上澄液を反応混合物中に10分を要して滴下し30分攪拌した。更にペルオクソ2硫酸アンモニウムの未溶解残渣に水(1. 5 g)を加えて澄明液としたものを、上記30分の攪拌を済ませた反応混合物中に滴下し、更に1時間同温度で加熱攪拌した。反応完結後、冷却し、水(20 g)を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を合わせて2回水洗し、更に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で2回、塩化ナトリウム飽和水溶液で1回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過し、溶媒を減圧留去すると、残渣として2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-(10-ヒドロキシデシル)-1, 4-ベンゾキノン(2. 82 g : 収率83%)が得られた。本品をTLCに付すと純度は70%であり、精製品は実施例1と同様の方法で標品と同定した。

【0025】実施例2

水酸化カリウム(0. 62 g : 0. 011 モル)を水(15 g)に溶かし、これに11-ヒドロキシウンデカン酸(2. 22 g : 0. 011 モル)を加え、70℃の湯浴上で30分攪拌した。これに硝酸銀(1. 79 g : 0. 0105 モル)の水(10 g)溶液を徐々に滴下し、更に20分攪拌した。一方2, 3-ジメトキシ-5-

-メチル-1, 4-ベンゾキノン(1. 82 g : 0. 01 モル)をアセトニトリル(25 g)に溶解しておき、これを先の反応液に徐々に滴下し、更に同温度で30分攪拌した。この反応混合物に、ペルオクソ2硫酸アンモニウム(4. 80 g : 0. 021 モル)の水(7. 0 g)溶液を3回に分けて15分間隔で加え、同温度で合計1時間15分、攪拌下に加熱した。反応完結後、酢酸エチルで3回抽出し、抽出液を合して、水洗を2回、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液による洗浄を2回、塩化ナトリウム飽和水溶液による洗浄を1回夫々実施した。無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、濾過、減圧濃縮を行うと、残渣として2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-(10-ヒドロキシデシル)-1, 4-ベンゾキノン(2. 82 g : 収率83%)が得られた。本品をTLCに付すと純度は70%であり、精製品は実施例1と同様の方法で標品と同定した。

【0026】実施例3

2, 3-ジメトキシ-5-メチル-1, 4-ベンゾキノン(1. 82 g : 0. 01 モル)を、アセトニトリル(5 g)／水(5 g)の混液に溶解し、カプリル酸(1. 44 g : 0. 01 モル)と硝酸銀(1. 70 g : 0. 01 モル)を加え、反応混合物を65℃の湯浴上で攪拌下に加熱した。一方ペルオクソ2硫酸カリウム(6. 0 g : 0. 022 モル)を水(10 g)に溶解しておき、これを前記反応混合物中に15分を要して滴下し、1時間30分加熱攪拌した。反応完結後は実施例1と同じ後処理を行って粗製2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-n-ヘプチル-1, 4-ベンゾキノン(2. 52 g : 収率90%)が得られた。本品をTLCに付すと純度は約85%であった。

【0027】実施例4

実施例3のカプリル酸に替えて、11-プロモウンデカン酸(2. 65 g : 0. 01 モル)を用い、反応終了後も実施例3と同じ処理をして粗製2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-(10-プロモデシル)-1, 4-ベンゾキノン(3. 20 g : 収率80%)を得た。本品をTLCに付すと純度は50%であった。

## 【手続補正書】

【提出日】平成7年3月9日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正内容】

## 【0024】

## 【実施例】

実施例1

2, 3-ジメトキシ-5-メチル-1, 4-ベンゾキノン

(1. 82 g : 0. 01 モル)を、アセトニトリル(10 g)／水(10 g)の混液に溶解し、11-ヒドロキシウンデカン酸(2. 22 g : 0. 011 モル)と硝酸銀(1. 70 g : 0. 01 モル)を加え反応混合物を75℃の湯浴上で攪拌下に加熱した。一方ペルオクソ2硫酸アンモニウム(4. 56 g : 0. 02 モル)を水(5 g)に溶解(一部未溶解)しておき、その上澄液を反応混合物中に10分を要して滴下し30分攪拌した。更にペルオクソ2硫酸アンモニウムの未溶解残渣に水(1. 5 g)を加えて澄明液としたものを、上記30分

の攪拌を済ませた反応混合物中に滴下し、更に1時間同温度で加熱攪拌した。反応完結後、冷却し、水(20g)を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を合わせて2回水洗し、更に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で2回、塩化ナトリウム飽和水溶液で1回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過し、溶媒を減圧留去すると、残渣として2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-(10-ヒドロキシデシル)-1, 4-ベンゾキノン(3.00g: 収率88.8%)が得られた。本品をHPLCに付すと、純度は約55%であり、精製品はIR及び混融試験により標品と同定した。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正内容】

## 【0025】実施例2

水酸化カリウム(0.62g: 0.011モル)を水(15g)に溶かし、これに11-ヒドロキシウンデカン酸(2.22g: 0.011モル)を加え、70℃の湯浴上で30分攪拌した。これに硝酸銀(1.79g: 0.0105モル)の水(10g)溶液を徐々に滴下し、更に20分攪拌した。一方2, 3-ジメトキシ-5-メチル-1, 4-ベンゾキノン(1.82g: 0.01モル)をアセトニトリル(25g)に溶解しておき、これを先の反応液に徐々に滴下し、更に同温度で30分攪拌した。この反応混合物に、ペルオクソ2硫酸アンモニウム(4.80g: 0.021モル)の水(7.0g)溶液を3回に分けて15分間隔で加え、同温度で合計1時間15分、攪拌下に加熱した。反応完結後、酢酸エチルで3回抽出し、抽出液を合して、水洗を2回、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液による洗浄を2回、塩化ナトリウム飽和水溶液による洗浄を1回夫々実施した。無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、濾過、減圧濃縮を行うと、残渣として2, 3-ジメトキシ-5-メチル

-6-(10-ヒドロキシデシル)-1, 4-ベンゾキノン(2.82g: 収率83%)が得られた。本品をHPLCに付すと純度は70%であり、精製品は実施例1と同様の方法で標品と同定した。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正内容】

## 【0026】実施例3

2, 3-ジメトキシ-5-メチル-1, 4-ベンゾキノン(1.82g: 0.01モル)を、アセトニトリル(5g)／水(5g)の混液に溶解し、カプリル酸(1.44g: 0.01モル)と硝酸銀(1.70g: 0.01モル)を加え、反応混合物を65℃の湯浴上で攪拌下に加熱した。一方ペルオクソ2硫酸カリウム(6.0g: 0.022モル)を水(10g)に溶解しておき、これを前記反応混合物中に15分を要して滴下し、1時間30分加熱攪拌した。反応完結後は実施例1と同じ後処理を行って粗製2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-n-ヘプチル-1, 4-ベンゾキノン(2.52g: 収率90%)が得られた。本品をHPLCに付すと純度は約85%であった。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正内容】

## 【0027】実施例4

実施例3のカプリル酸に替えて、11-ブロモウンデカン酸(2.65g: 0.01モル)を用い、反応終了後も実施例3と同じ処理をして粗製2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-(10-ブロモデシル)-1, 4-ベンゾキノン(3.20g: 収率80%)を得た。本品をHPLCに付すと純度は50%であった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**